November 1987
(edited March 1992)

Trichloroethylene

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for trichloroethylene in drinking water is 0.05 mg/L (50 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Trichloroethylene ($CHCl=CCl_2$), or trichloroethene, is a colourless, highly volatile liquid (vapour pressure 94 mmHg at 30°C) that is miscible with a variety of solvents. Trichloroethylene is lipophilic, with an oil–water partition coefficient of approximately 900.[1]

Trichloroethylene use has declined sharply in industrialized countries since 1970.[2] Two-thirds of the trichloroethylene consumed is used in metal degreasing operations, and about one-third is used in tetrachloroethylene production. A small amount is used in miscellaneous applications, including adhesives, paint strippers, low-temperature heat transfer fluids, solvents in the textile and paint industries and the production of poly(vinyl chloride). In 1983, 13 000 tonnes of trichloroethylene were produced in Canada, whereas 9600 tonnes were consumed. Production in Canada ceased in 1985; however, trichloroethylene is still imported into the country.[3]

Most of the trichloroethylene used for degreasing is believed to be emitted to the atmosphere.[1] Trichloroethylene may, however, be introduced into surface water and groundwater in industrial effluents.[4]

Exposure

Trichloroethylene has been detected frequently in natural water and drinking water in Canada and other countries. It was detected in raw and treated water at 10 potable water supply facilities in Ontario in 1983 at levels ranging from ≤0.1 to 0.8 µg/L.[5] Trichloroethylene was found in over half of potable water samples taken at 30 treatment facilities across Canada in 1979. Mean concentrations were 1 µg/L or less; the maximum level detected was 9 µg/L.[6] Because of its volatility, there is potential for exposure in the home to airborne trichloroethylene released from tap water.

Levels of trichloroethylene in air were determined in Toronto and Montreal for one year from 1984 to 1985 and in Sarnia and Vancouver for one month in the autumn of 1983. Mean levels for the four cities were 1.9, 0.7, 1.2 and 1.0 µg/m^3, respectively, with maxima of 8.6, 1.7, 3.6 and 3.4 µg/m^3, respectively.[7]

Trichloroethylene has been analysed in a variety of foodstuffs in the United Kingdom and the former West Germany.[8,9] Using information on total diet composition, the estimated daily intake of trichloroethylene in these countries was calculated to be 13.6 and 1.4 µg, respectively.[9,10]

Based on a mean concentration of 1 µg/L in drinking water[6] and 1.2 µg/m^3 in air,[7] the average daily intake of trichloroethylene in Canada for an adult is estimated to be 1.5 µg from drinking water and 24 µg from air.* It appears, therefore, that the intake of trichloroethylene from air is greater than that from food or drinking water; probably less than 5% of total intake is normally ingested in drinking water.

Analytical Methods and Treatment Technology

For the determination of trichloroethylene in water, the practical quantitation limit considered to be achievable by most good laboratories is 5 µg/L.[11]

Conventional drinking water treatment is generally considered to be ineffective for the removal of trichloroethylene. Both packed tower aeration and adsorption by granular activated carbon are very effective in removing this compound, and levels of less than 1 µg/L can be achieved in Canadian drinking water supplies using these methods.[12]

Health Effects

Trichloroethylene is readily absorbed by the lungs and gastrointestinal tract. Following an initially high uptake through the lungs, the rate of uptake decreases

* Average daily intake of drinking water = 1.5 L; average daily inspired volume of air = 20 m^3.

until equilibrium is reached.[13] In rats, gastrointestinal absorption is more rapid and total uptake is more than 100 times greater when trichloroethylene is administered in water compared with corn oil.[14] Following absorption, trichloroethylene is distributed rapidly via the blood system to all body tissues. Trichloroethylene crosses the blood–brain and placental barriers.[15,16]

The two main routes of elimination involve pulmonary excretion of unchanged trichloroethylene and urinary excretion of hepatic metabolites. The principal metabolites in mammals, including humans, are trichloroethanol, trichloroethanol glucuronide and trichloroacetic acid.[17–19] The formation of dichloroacetic acid appears to be specific to mice and rats.[20,21] Humans metabolize between 40 and 75% of the retained dose of trichloroethylene.[1] Metabolism by rats and mice is dose-dependent, exhibiting saturation kinetics at about 500 to 1000 mg/kg bw in rats and at about 2000 mg/kg bw in mice.[1]

Acute exposure to high levels of trichloroethylene affects the central nervous system; the lethal oral dose for an adult is of the order of 7000 mg/kg bw.[4,22] Short-term exposure of humans to airborne trichloroethylene can lead to eye irritation, nausea, vertigo, headache, confusion or unconsiousness, depending on exposure concentration.[1] Analysis of liver enzyme activities in serum following accidental ingestion of pure trichloroethylene by two subjects indicated that no hepatic lesions were present.[23]

In three cohort studies of workers exposed to trichloroethylene, an excess risk of cancer was not detected.[24–26] However, each study had one or more limitations, including small sample size, lack of analysis of tumour site, poor definition of exposure and limited exposure time. In a case–control study, there was an association between trichloroethylene exposure and malignant lymphoma; however, the value of this study is limited, as there was no adjustment for age and as the exposure was determined by questionnaire.[27] In another study, none of the individuals with primary liver cancer identified in a cancer registry as residing in the vicinity of an industrial plant manufacturing trichloroethylene had worked at the facility.[28] Again, this study had many limitations, including possible exclusion of trichloroethylene-related cancers and the lack of a suitable control population.

There has been some evidence of chromosome loss or non-disjunction and sister chromatid exchange in peripheral lymphocytes of workers exposed to trichloroethylene;[29,30] however, these workers were also exposed to several other chemicals.

Acute exposure of animals to trichloroethylene results in depression of the central nervous system, sometimes leading to coma and death. LC_{50} values in rodent test species range from about 45 to 260 mg/m^3; oral LD_{50} values range from 2400 to 4920 mg/kg bw.[4] In short-term studies, effects have been observed primarily in the liver, with mice being more sensitive than rats, probably due to their greater capacity to metabolize trichloroethylene. Dose-related increases in liver weights and histopathological changes in hepatic tissue (ranging from slight increases in cytoplasmic eosinophilic staining of centrilobular hepatocytes to more severe centrilobular hepatocyte swelling, giant cell inflammation and mineralized cells) were observed at all dose levels in B6C3F$_1$ mice administered 250, 500, 1200 or 2400 mg/kg bw trichloroethylene by gavage in corn oil, five days per week for three weeks.[31] In Osborne-Mendel rats administered 1100 mg/kg bw trichloroethylene on the same schedule, there was a significant increase in liver weight (118% of control); however, no histopathological changes were observed, and the authors suggested that the liver weight change was due to an increase (presumably undetectable) in the number of normal cells.[31]

Kjellstrand and co-workers exposed seven strains of mice (wild, C57BL, DBA, B6CBA, A/sn, NZB and NMRI) continuously to 150 ppm trichloroethylene in air for 30 days.[32,33] Both males and females in all seven strains showed large increases in liver weight ($p \leq 0.001$). Changes in kidney and spleen weights were small. The activity of the enzyme plasma butyrylcholinesterase (BuChE), which is produced in the liver, increased in males of all strains ($p \leq 0.01$ or $p \leq 0.001$) and in females of strains A/sn and NZB ($p \leq 0.01$ or $p \leq 0.001$). In another series of experiments in NMRI mice, increases in liver weights and BuChE activity following intermittent exposures were similar to those after an equivalent continuous exposure level; moreover, observed effects were largely reversible following a recovery period of 120 days.[32,33]

Under the auspices of the U.S. National Toxicology Program (NTP), subchronic studies of the effects of ingestion of trichloroethylene have been conducted in B6C3F$_1$ mice and four strains of rats (ACI, August, Marshall and F344).[34,35] Male rats were administered trichloroethylene in corn oil by gavage at 0 to 2000 mg/kg bw per day, five days per week for 13 weeks. Female rats and B6C3F$_1$ mice received 0 to 1000 mg/kg bw per day and 0 to 6000 mg/kg bw per day, respectively, on the same schedule. Based on body weight changes, survival and clinical and histopathological examinations in 10 animals of each sex per group, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in three of the strains of rats (ACI, August and Marshall) was 500 mg/kg bw per day; the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) was 1000 mg/kg bw per day. Effects at 1000 mg/kg bw per day were minor reductions (4 to 10%) in body weight gain; no other effects in these strains were observed. In F344 rats, the

NOAEL was 1000 mg/kg bw per day in males and 500 mg/kg bw per day in females; additional effects at the highest dose level in both species (LOAEL: 2000 mg/kg bw per day in males, 1000 mg/kg bw per day in females) were pulmonary vasculitis and minimal to mild renal lesions (cytomegaly and karyomegaly of the tubular cells in the inner cortex). In $B6C3F_1$ mice, the LOAEL was 750 mg/kg bw per day (NOAEL: 375 mg/kg bw per day); effects at this level were decreased survival (both sexes) and a decrease in body weight gain (males). At higher doses (≥3000 mg/kg bw per day), hepatic multifocal calcification and centrilobular necrosis and mild to moderate cytomegaly and karyomegaly of the renal epithelial cells in both sexes were also observed.

The toxicity of trichloroethylene was evaluated in CD-1 and ICR outbred albino mice (140 of each sex per group) administered 0.1, 1.0, 2.5 or 5.0 mg/mL in a 1% solution of Emulphor in drinking water for four or six months (equivalent to doses of 18.4, 216.7, 393 or 660 mg/kg bw per day).[36,37] Females given 5.0 mg/mL and males given 2.5 and 5.0 mg/mL consumed less water than control animals. Although the gross pathology was unremarkable, a decrease in body weight gain (both sexes) and an increase in kidney weight (males) were observed at the highest dose (5.0 mg/mL). Other effects observed at the highest dose were elevated protein and ketone levels in urine (both sexes), decreased red blood cell counts (males), decreased leukocyte counts (males), altered coagulation times (both sexes) and shortened prothrombin time (females). At 2.5 mg/mL, enlargement of the liver and an increase in urinary protein and ketone levels in males were also observed. In females, inhibition of humoral immunity (at 2.5 and 5.0 mg/mL), cell-mediated immunity and bone marrow stem colonization (at all dose levels) was also noted. On the basis of the results of this study, the LOAEL is considered to be 2.5 mg/mL, producing decreased water consumption, enlarged livers and increased urinary protein and ketone levels in males. Minor alterations in immunological status were observed in females at lower dose levels; the significance of these changes is, however, unclear. The NOAEL is considered to be 1.0 mg/mL, which the authors reported was equivalent to a daily dose of 216.7 mg/kg bw.[36]

Several studies of the carcinogenicity of trichloroethyene have been conducted with rats, mice and hamsters. In a U.S. National Cancer Institute (NCI) gavage study conducted on male and female $B6C3F_1$ mice, technical-grade trichloroethylene containing 0.09% epichlorohydrin stabilizer, an animal carcinogen, was administered in corn oil, five days per week for 78 weeks. Treatment-related hepatocellular carcinomas were observed in male and female $B6C3F_1$ mice given 1169 or 2339 mg/kg bw per day (males) and 869 or 1739 mg/kg bw per day (females).[38]

In a second NTP study, epichlorohydrin-free trichloroethylene was administered to $B6C3F_1$ mice (0 or 1000 mg/kg bw per day by gavage in corn oil, five days per week for 103 weeks).[34] It was concluded that trichloroethylene (without epichlorohydrin) was carcinogenic to $B6C3F_1$ mice, causing increased incidence of hepatocellular carcinomas in males and females and hepatocellular adenomas in females.

An increased incidence of pulmonary and liver tumours in mice has been observed in a series of investigations published recently by Maltoni and colleagues.[39] A non-significant increase in hepatomas was observed in male Swiss mice exposed by inhalation to 0, 100 or 600 ppm trichloroethylene seven hours per day, five days per week for eight weeks and observed for their life-span. However, following exposure of the same strain to similar concentrations for 78 weeks, there was a significant increase in pulmonary tumours (adenomas and adenocarcinomas) at 300 and 600 ppm and in hepatomas at 600 ppm in males. Following exposure of $B6C3F_1$ mice to 0, 100, 300 or 600 ppm trichloroethylene for 78 weeks (seven hours per day, five days per week), there was a dose-related increase in pulmonary tumours (adenomas and adenocarcinomas) in females and an increase in hepatomas in both sexes, both of which were significant at the highest dose level (600 ppm).

Trichloroethylene was found to cause statistically significant increases in the incidence of malignant lymphomas in female but not male NMRI mice exposed by inhalation to 100 or 500 ppm trichloroethylene for six hours per day, five days per week for 78 weeks.[40] The statistically significant decrease in survival of males and females indicated that the exposure levels were toxic; the study is therefore considered to be inadequate for the evaluation of carcinogenicity. Induction of hepatocellular carcinomas was not observed.

In another inhalation study, dose-related increases in hepatocellular carcinomas were found in male and female $B6C3F_1$ mice exposed to 100, 300 or 600 ppm trichloroethylene (containing epichlorohydrin) six hours per day, five days per week for 24 months.[41] However, serious flaws have been noted in the design and results of this study,[34] including wide variations in exposure levels, non-specific matching of the control group with treatment groups, discrepancies between gross and microscopic histopathological observations in livers resulting from improper sectioning as well as mis-sexing of several mice.

A small but statistically significant increase in lung adenocarcinomas was observed in female Swiss ICR mice exposed to 150 or 450 ppm trichloroethylene (containing epichlorohydrin) seven hours per day, five days per week for 104 weeks.[42]

Although increases in tumour incidence have been observed in various strains of mice exposed to trichloroethylene, there is little convincing evidence of the carcinogenicity of trichloroethylene in rats. In an NCI gavage study conducted on male and female Osborne-Mendel rats, there was poor survival of treated rats, and the trichloroethylene doses were found to be toxic. No statistically significant (at $p \leq 0.05$) differences were found in tumour incidence between the control group and rats administered 549 or 1097 mg/kg bw per day for 78 weeks.[38]

In an NTP study, male and female Fischer 344 rats were given trichloroethylene at 500 or 1000 mg/kg bw per day by gavage in corn oil for 103 weeks.[34] A small but statistically significant excess of renal adenocarcinomas was observed in treated males. However, the doses were above maximally tolerated levels, and significantly lower survival rates occurred in male rats. It was concluded that the study was inadequate to judge the carcinogenicity of trichloroethylene in Fischer 344 rats. In NTP studies in four additional strains of rats (ACI, August, Marshall and Osborne-Mendel), there was an increase in the incidence of renal cell adenomas and adenocarcinomas in several strains and an increase in interstitial cell tumours of the testis in one strain; however, these bioassays were also considered inadequate for assessing the carcinogenicity of trichloroethylene, because of chemically induced toxicity, reduced survival and deficiencies in the conduct of the studies as revealed by data audits.[35]

The results of a series of studies investigating the carcinogenicity of trichloroethylene in Sprague-Dawley rats have recently been published.[39] No increases in tumour incidence were observed in rats exposed by inhalation to 0, 100 or 600 ppm trichloroethylene for seven hours per day, five days per week for eight weeks and observed for their life-span. In studies with longer administration periods, however, some excesses, most of which were not significant, were observed. In Sprague-Dawley rats administered trichloroethylene at 0, 50 or 250 mg/kg bw per day by gavage in olive oil for 52 weeks, there was a non-significant increase in leukaemias in males. Similarly, in rats of the same strain inhaling 0, 100, 300 or 600 ppm trichloroethylene seven hours per day, five days per week for 104 weeks, there was a non-significant increase in leukaemias in both sexes and a significant dose-related increase in benign Leydig cell tumours of the testis in males (6/135, 16/130, 30/130, 31/130 for 0, 100, 300 or 600 ppm, respectively). There was also a non-significant increase in adenocarcinomas of the kidney in males in the highest dose group (600 ppm); however, tumours were observed only at levels that induced renal lesions (tubular meganucleocytosis).

There has been no evidence of the carcinogenicity of trichloroethylene in several additional bioassays, including a study on male and female Wistar rats exposed to 100 or 500 ppm six hours per day, five days per week for 78 weeks[40] and an investigation in male and female Charles River rats exposed to 100, 300 or 600 ppm six hours per day, five days per week for 24 months.[41] Results were also negative in male and female Swiss mice given 2400 or 1800 mg/kg bw, respectively, five days per week for 78 weeks[43] and in male and female Syrian hamsters exposed to 100 or 500 ppm trichloroethylene for six hours per day, five days per week for 78 weeks.[40] However, all of these studies suffered one or more methodological limitations, and these data add little to the weight of the evidence concerning the potential carcinogenicity of trichloroethylene.

In summary, increases in the incidence of hepatocellular carcinomas in male and female $B6C3F_1$ mice have been observed in two gavage studies using trichloroethylene with and without epichlorohydrin stabilizer[34,38] and in one inhalation study that was determined to be seriously flawed.[41] Increases in pulmonary tumours in females and hepatomas in both sexes have also been observed in $B6C3F_1$ mice exposed by inhalation.[39] Increases in lung adenomas in female Swiss ICR mice[42] and malignant lymphomas in female NMRI mice[40] were observed in inhalation studies; however, the trichloroethylene in the former study contained epichlorohydrin, and it was determined that exposure levels were toxic in the latter study. Increases in pulmonary tumours and hepatomas in males have also been observed in Swiss mice exposed by inhalation.[39] Although renal adenomas and carcinomas were observed in gavage studies with several strains of rats, it was determined that experimental deficiencies rendered these bioassays inadequate to evaluate the carcinogenicity of trichloroethylene.[34] In all other cases, only non-significant increases in tumour incidence were observed in rats exposed to trichloroethylene, with the exception of benign Leydig cell tumours of the testis in male Sprague-Dawley rats following inhalation.[39]

Available data indicate that commercial-grade trichloroethylene is a weakly active, indirect mutagen, causing effects in a number of different test systems in a wide variety of organisms; data concerning the potential mutagenicity of pure trichloroethylene are, however, inconclusive.[1] Studies conducted on mice, three strains of rats and rabbits do not indicate that exposure to trichloroethylene via inhalation is toxic to the foetus at levels below which maternal toxicity occurs.[1,44-46]

Classification and Assessment

Available epidemiological data are inadequate for assessment of the carcinogenicity of trichloroethylene in humans. Increased incidences of several different tumour types in various strains of mice have been observed following both ingestion and inhalation of trichloroethylene (without epichlorohydrin). These increases, however, were often observed only at dose levels that were toxic. There has also been some evidence of increased tumour incidence in rats exposed to trichloroethylene; however, the only significant increase observed to date in an acceptable study was an excess of benign Leydig cell tumours of the testis in male Sprague-Dawley rats exposed to trichloroethylene by inhalation. The evidence for the carcinogenicity of trichloroethylene in rats is therefore considered to be limited, and the compound has been classified in Group IIIB (possibly carcinogenic to humans).

For compounds classified in Group IIIB, the acceptable daily intake (ADI) is derived on the basis of division of a NOAEL or LOAEL by an uncertainty factor that takes into account the limited evidence of carcinogenicity. For trichloroethylene, the ADI is derived as follows:

$$\text{ADI} = \frac{217 \text{ mg/kg bw per day}}{10\,000} = 0.0217 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 217 mg/kg bw per day is the NOAEL in the most sensitive species (mice) in the largest, longest-term (six month) study with the most appropriate route and vehicle of administration (i.e., drinking water);[36] the NOAEL in the most sensitive species in the NTP subchronic studies (375 mg/kg bw per day)[34] lends support to the selected value
- 10 000 is the uncertainty factor (×10 for interspecies variation; ×10 for intraspecies variation; ×10 for less than chronic study; and ×10 for limited evidence of carcinogenicity).

Rationale

Because trichloroethylene is classified in Group IIIB, the maximum acceptable concentration (MAC) is derived from the ADI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.0217 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.05}{1.5} = 0.05$$

where:

- 0.0217 mg/kg bw per day is the ADI, as derived above
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.05 is the proportion of total trichloroethylene intake considered to be ingested in drinking water (see "Exposure" section)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for trichloroethylene. Report No. EPA/600/8-82/006F, July (1985).

2. Kirk–Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 5. 3rd edition. John Wiley & Sons, New York, NY (1979).

3. Corpus Information Services. Trichloroethylene. CPI product profiles. Don Mills, Ontario, July (1984).

4. World Health Organization. Trichloroethylene. Environmental Health Criteria 50, Geneva (1985).

5. Mann Testing Laboratories Ltd. GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water, Phase II. Report submitted to Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, July (1983).

6. Otson, R., Williams, D.T. and Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1370 (1982).

7. Environment Canada. Toxic organic data summary. Pollution Measurement Division, Environmental Protection Service, Ottawa, February (1986).

8. McConnell, G., Ferguson, D.M. and Pearson, C.R. Chlorinated hydrocarbons in the environment. Endeavour, 34: 13 (1975).

9. Bauer, U. Human exposure to environmental chemicals—investigations on volatile organic halogenated compounds in water, air, food, and human tissues. III. Communication: results of investigations. Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg., Abt. 1, Orig., Reihe B, 174: 200 (1981).

10. Morse, M. Environmental sources of trichloroethylene exposure: source contribution factors. Report No. EPA-560/11-80-009, U.S. Environmental Protection Agency, May (1980).

11. Otson, R. and Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

12. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

13. Monster, A.C., Boersma, G. and Duba, W.C. Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers: influence of workload and exposure concentration. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 38: 87 (1976).

14. Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

15. Bartonicek, V. Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. Br. J. Ind. Med., 19: 134 (1962).

16. Helliwell, P.J. and Hutton, A.J. Trichloroethylene anesthesia. I. Distribution in the fetal and maternal circulation of pregnant sheep and goats. Anaesthesia, 5: 4 (1950).

17. Dekant, W., Metzler, M. and Henschler, D. Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice and humans. Biochem. Pharmacol., 33: 2021 (1984).

18. Muller, G., Spassovski, M. and Henschler, D. Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. Arch. Toxicol., 32: 283 (1974).

19. Dekant, W. and Henschler, D. New pathways of trichloroethylene metabolism. Dev. Toxicol. Environ. Sci., 11: 399 (1983).

20. Hathway, D.E. Consideration of the evidence for mechanisms of 1,1,2-trichloroethylene metabolism including new identification of its dichloroacetic acid and trichloroacetic acid metabolites in mice. Cancer Lett., 8: 263 (1980).

21. Green, T. and Prout, M.S. Species differences in response to trichloroethylene. II. Biotransformation in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 79: 401 (1985).

22. James, W.R.L. Fatal addiction to trichloroethylene. Br. J. Ind. Med., 20: 47 (1963).

23. Secchi, G.C., Chiappino, G., Lotto, A. and Zurlo, N. Composizione chimica attuale delle trieline commerciali e loro effetti epatotossici. Studio clinico ed enzimologico. [Actual chemical composition of commercial trilene and their hepatotoxic effects: clinical enzymologic study.] Med. Lav., 59: 486 (1968).

24. Axelson, O., Anderson, K., Hogstedt, C., Holmberg, B., Molina, G. and de Verdier, A. A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. J. Occup. Med., 20: 194 (1978).

25. Tola, S., Vilhuner, R., Jaruinen, E. and Korkale, M.L. A cohort study on workers exposed to trichloroethylene. J. Occup. Med., 22: 737 (1980).

26. Malek, B., Kremarova, B. and Rodova, O. An epidemiological study of hepatic tumor incidence in subjects working with trichloroethylene. II. Negative result of retrospective investigations in dry-cleaners. Prakt. Lek., 31: 124 (1979).

27. Hardell, L., Eriksson, M., Lenner, P. and Lundgren, E. Malignant lymphomas and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case–control study. Br. J. Cancer, 43: 169 (1981).

28. Paddle, G.M. Incidence of liver cancer and trichloroethylene manufacture: joint study by industry and a cancer registry. Br. Med. J., 286: 846 (1983).

29. Gu, Z.W., Sele, B., Jalbert, P., Vincent, M., Marka, C., Charma, D. and Faure, J. Induction d'échanges entre les chromatides soeurs (SCE) par le trichloroéthylène et ses métabolites. Toxicol. Eur. Res., 3: 63 (1981), cited in reference 1.

30. Konietzko, H.W., Haberlandt, W., Heilbronner, H., Reill, G. and Weichardt, H. Cytogenetische Untersuchungen an Trichlorathylen-Arbeitern. [Chromosome studies on trichloroethylene workers.] Arch. Toxicol., 40: 201 (1978).

31. Stott, W.T., Quast, J.F. and Watanabe, P.G. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62. 137 (1982).

32. Kjellstrand, P., Holmquist, B., Mandahl, N. and Bjerkemo, M. Effects of continuous trichloroethylene inhalation on different strains of mice. Acta Pharmacol. Toxicol., 53: 369 (1983).

33. Kjellstrand, P., Holmquist, B., Alm, P., Kanje, M., Romare, S., Jonsson, I., Mansson, L. and Bjerkemo, M. Trichloroethylene: further studies of the effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. Acta Pharmacol. Toxicol., 53: 375 (1983).

34. U.S. National Toxicology Program. Technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. NIH Publication No. 83-1979, NTP TR 243 (1983).

35. U.S. National Toxicology Program. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel). NIH Publication No. 86-2529, NTP TR 273 (1986).

36. Tucker, A.N., Sanders, V.M., Barnes, D.W., Bradshaw, T.J., White, K.L., Sain, L.E., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. Toxicology of trichloroethylene in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 351 (1982).

37. Sanders, V.M., Tucker, A.N., White, K.L., Jr., Kauffman, B.M., Hallett, P., Carchman, R.A., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to trichloroethylene in drinking water. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 358 (1982).

38. National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. CAS No. 79-01-6. Report No. NCI-CG-TR-2 (1976).

39. Maltoni, C., Lefemine, G. and Cotti, G. Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Archives of research on industrial carcinogenesis. Vol. 5. C. Maltoni and M.A. Mehlman (eds.). Princeton Scientific Publishing Co., Princeton, NJ (1986).

40. Henschler, D., Romen, W., Elsasser, H.M., Reichert, D., Eder, E. and Radwan, Z. Carcinogenicity study of trichloroethylene by long-term inhalation in the animal species. Arch. Toxicol., 43: 237 (1980).

41. Bell, Z.G., Olson, K.J. and Benya, T.J. Final report of audit findings of the Manufacturing Chemists Association (MCA): administered trichloroethylene (TCE) chronic inhalation study at Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Decatur, IL. Unpublished report (1978), cited in reference 33.

42. Fukuda, K., Takemoto, K. and Tsurata, H. Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. Ind. Health, 21: 243 (1983).

43. Henschler, D., Elsasser, H., Romen, W. and Eder, E. Carcinogenicity study of trichloroethylene, with and without epoxide stabilizers, in mice. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 104: 149 (1984).

44. Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. and Gehring, P.J. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methylchloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 32: 84 (1975).

45. Leong, B.K.J., Schwetz, B.A. and Gehring, P.J. Embryo- and fetotoxicity of inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methylchloroform, and methylene chloride in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 33: 136 (1975).

46. Dorfmueller, M.A., Henne, S.P., York, R.G., Bornschein, R.L. and Manson, J.M. Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. Toxicology, 14: 153 (1979).

Novembre 1987
(révisé en mars 1992)

Le trichloroéthylène

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de trichloroéthylène dans l'eau potable est de 0,05 mg/L (50 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le trichloroéthylène ($CHCl=CCl_2$) ou trichlorure d'éthylène est un liquide incolore, très volatil (pression de vapeur de 94 mm Hg à 30°C) qui est miscible avec divers solvants. Le trichloroéthylène est lipophile et son coefficient de partage dans un mélange d'huile et d'eau est d'environ 900.[1]

L'utilisation du trichloroéthylène a beaucoup diminué dans les pays industrialisés depuis 1970.[2] Les deux tiers de la production de trichloroéthylène servent aux opérations de dégraissage des métaux et presque un autre tiers, à la production de tétrachloroéthylène. Une faible quantité de trichloroéthylène est utilisée pour des applications diverses, notamment dans les adhésifs, les décapants pour peintures, les fluides de transfert de chaleur à basse température, les solvants employés dans l'industrie des textiles et des peintures ainsi que pour la production du poly(chlorure de vinyle). En 1983, la production de trichloroéthylène s'élevait à 13 000 tonnes au Canada, et la consommation, à 9 600 tonnes. Au Canada, la production a cessé en 1985; toutefois, on importe encore du trichloroéthylène.[3]

On croit que la majeure partie du trichloroéthylène utilisé pour le dégraissage est rejetée dans l'atmosphère.[1] Il est toutefois possible que le trichloroéthylène s'introduise dans les eaux superficielles et souterraines, par l'intermédiaire des effluents industriels.[4]

Exposition

Il est arrivé fréquemment que l'on décèle du trichloroéthylène dans les eaux naturelles et dans l'eau potable, au Canada et dans d'autres pays. Des concentrations variant de ≤0,1 à 0,8 µg/L ont été mesurées dans de l'eau brute et dans de l'eau traitée de dix installations d'eau potable en Ontario en 1983.[5] En outre, on a décelé du trichloroéthylène dans plus de la moitié des échantillons d'eau potable prélevés dans 30 installations de traitement de l'ensemble du Canada en 1979. Les concentrations moyennes étaient inférieures ou égales à 1 µg/L; la concentration la plus forte qui ait été décelée s'élevait à 9 µg/L.[6] Le trichloroéthylène est très volatil. Il est donc possible d'être exposé chez soi au trichloroéthylène qui est libéré dans l'air à partir de l'eau du robinet.

On a mesuré les concentrations de trichloroéthylène dans l'air à Toronto et à Montréal, pendant un an, de 1984 à 1985, ainsi qu'à Sarnia et à Vancouver, pendant un mois, en automne 1983. Les concentrations moyennes pour les quatre villes étaient respectivement les suivantes : 1,9, 0,7, 1,2 et 1,0 µg/m^3, les maximums respectifs étant de 8,6, 1,7, 3,6 et 3,4 µg/m^3.[7]

La concentration de trichloroéthylène a été mesurée dans divers produits alimentaires au Royaume-Uni et en ancienne Allemagne de l'Ouest.[8,9] À partir de renseignements sur la composition totale de l'alimentation, on a calculé que l'apport quotidien de trichloroéthylène dans ces pays était respectivement de 13,6 et 1,4 µg.[9,10]

En se fondant sur une concentration moyenne de 1 µg/L dans l'eau potable[6] et de 1,2 µg/m^3 dans l'air,[7] on estime que pour un Canadien adulte, l'apport quotidien moyen de trichloroéthylène provenant de l'eau potable s'élève 1,5 µg/jour et à 24 µg dans le cas de l'air.* Il semble donc que l'apport de trichloroéthylène à partir de l'air soit plus important qu'à partir des aliments ou de l'eau potable; une proportion probablement inférieure à 5 pour cent de l'apport total est normalement ingérée par l'intermédiaire de l'eau potable.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Dans le cas du dosage du trichloroéthylène dans l'eau, la limite de quantification pratique considérée comme pouvant être obtenue par la plupart des bons laboratoires est de 5 µg/L.[11]

* Apport quotidien moyen d'eau potable = 1,5 L; apport moyen de volume d'air inspiré = 20 m^3.

On juge en général que le traitement traditionnel de l'eau potable n'élimine pas efficacement le trichloroéthylène. Par contre, l'aération sur tour garnie et l'adsorption sur granules de charbon actif permettent d'éliminer très efficacement ce produit. En utilisant ces méthodes, il est donc possible d'obtenir des concentrations de moins de 1 µg/L dans les réseaux de distribution d'eau potable du Canada.[12]

Effets sur la santé

Le trichloroéthylène est facilement absorbé par les poumons et par le tube digestif. Après une forte absorption initiale par les poumons, le taux d'absorption diminue jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.[13] Chez le rat, l'absorption gastro-intestinale est plus rapide et l'absorption totale est plus de 100 fois plus élevée lorsque le trichloroéthylène est administré dans l'eau que lorsqu'il est administré dans de l'huile de maïs.[14] Après l'absorption, le trichloroéthylène se répartit rapidement dans tous les tissus de l'organisme par l'intermédiaire du courant sanguin. Le trichloroéthylène traverse les barrières hémato–encéphalique et placentaire.[15,16]

L'excrétion pulmonaire du trichloroéthylène inchangé et l'excrétion urinaire des métabolites hépatiques sont les deux principales voies d'élimination. Chez les mammifères, notamment chez les humains, les métabolites principaux sont le trichloroéthanol, le glucuronide de trichloroéthanol et l'acide trichloroacétique.[17-19] La formation d'acide dichloroacétique semble être spécifique aux souris et aux rats.[20,21] Les humains métabolisent entre 40 et 75 pour cent de la dose de trichloroéthylène qu'ils retiennent.[1] Chez le rat et la souris, le métabolisme est lié à la dose et présente une cinétique de saturation vers 500 à 1 000 mg/kg p.c. chez le rat et vers 2 000 mg/kg p.c. chez la souris.[1]

L'exposition aiguë à des concentrations élevées de trichloroéthylène a des effets sur le système nerveux central; la dose létale par voie orale pour un adulte est de l'ordre de 7 000 mg/kg p.c.[4,22] Les humains brièvement exposés à du trichloroéthylène dans l'air peuvent ressentir les symptômes suivants : irritation oculaire, nausée, vertige, céphalée, confusion ou perte de conscience, selon la concentration d'exposition.[1] L'analyse des activités des enzymes hépatiques chez deux sujets qui avaient accidentellement ingéré du trichloroéthylène pur a indiqué qu'il n'y avait pas de lésions hépatiques.[23]

Dans le cadre de trois études de cohortes de travailleurs exposés au trichloroéthylène, aucun risque excessif de cancer n'a été décelé.[24-26] Toutefois, chacune de ces études présentait au moins une lacune : faible dimension de l'échantillon, absence d'analyse du site tumoral, mauvaise définition de l'exposition et temps d'exposition limité. Dans une étude cas–témoins, l'exposition au trichloroéthylène a été associée à un lymphome malin; toutefois, la valeur de cette étude est limitée, car aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de l'âge et parce que l'exposition a été déterminée d'après un questionnaire.[27] Dans une autre étude, aucun des individus touchés par un cancer du foie primaire, inscrits dans un registre des cas de cancer, qui résidaient près d'une usine de fabrication de trichloroéthylène, n'avaient travaillé dans cette usine.[28] Cette fois encore, l'étude présentait de nombreuses lacunes, notamment l'exclusion possible de cancers liés au trichloroéthylène et l'absence d'une population témoin appropriée.

On a décelé des signes de perte ou de non-disjonction des chromosomes et d'échange de chromatides soeurs dans les lymphocytes périphériques des travailleurs exposés au trichloroéthylène;[29,30] ces travailleurs avaient cependant été exposés aussi à plusieurs autres produits chimiques.

L'exposition aiguë des animaux au trichloroéthylène provoque une dépression du système nerveux central qui conduit parfois à un coma et à la mort. Chez les espèces de rongeurs testées, les valeurs de la CL_{50} variaient d'environ 45 à 260 mg/m^3; les valeurs de la DL_{50} par voie orale varient de 2 400 à 4 920 mg/kg p.c.[4] Dans des études à court terme, on a surtout observé des effets sur le foie, les souris étant plus sensibles que les rats, probablement en raison de leur plus grande capacité à métaboliser le trichloréthylène. On a observé des augmentations liées à la dose du poids du foie ainsi que des changements histopathologiques dans les tissus hépatiques (variant de légères augmentations de la coloration éosinophile cytoplasmique des hépatocytes centro-lobulaires à un gonflement plus important des hépatocytes centro-lobulaires; inflammation des cellules géantes et cellules minéralisées) à toutes les doses chez des souris B6C3F$_1$ à qui l'on avait administré des doses de 250, 500, 1 200 ou 2 400 mg/kg p.c. de trichloroéthylène, par gavage, dans de l'huile de maïs, cinq jours par semaine pendant trois semaines.[31] Chez des rats Osborne-Mendel à qui l'on avait administré 1 100 mg/kg p.c. de trichloroéthylène suivant le même calendrier, on a constaté une augmentation significative du poids du foie (118 pour cent par rapport au témoin); toutefois, aucun changement histopathologique n'a été observé et les auteurs ont avancé que le changement du poids du foie était attribuable à une augmentation (que l'on présume non décelable) du nombre de cellules normales.[31]

Kjellstrand et ses collaborateurs ont exposé sept souches de souris (sauvage, C57BL, DBA, B6CBA, A/sn, NZB et NMRI) à 150 ppm de trichloroéthylène dans l'air, continuellement, pendant 30 jours.[32,33] Chez les mâles comme chez les femelles des sept souches, on a observé des augmentations importantes du poids du

foie ($p \leq 0,001$). Le poids des reins et de la rate variait peu. L'activité de l'enzyme butyrylcholinestérase du plasma (BuChE), qui est produite dans le foie, a augmenté chez les mâles de toutes les souches ($p \leq 0,01$ ou $p \leq 0,001$) et chez les femelles des souches A/sn et NZB ($p \leq 0,01$ ou $p \leq 0,001$). Au cours d'une autre série d'expériences réalisées chez des souris NMRI, les augmentations du poids du foie et de l'activité de la BuchE après des expositions intermittentes étaient analogues à celles observées après une exposition continue à un degré d'exposition équivalent; de plus, les effets observés étaient largement réversibles après une période de récupération de 120 jours.[32,33]

Sous les auspices du National Toxicology Program (NTP) des É.-U., on a réalisé des études sous-chroniques portant sur les effets de l'ingestion de trichloroéthylène chez des souris $B6C3F_1$ et chez quatre souches de rats (ACI, August, Marshall et F344).[34,35] On a administré aux rats mâles du trichloroéthylène dans de l'huile de maïs par gavage à raison de 0 à 2 000 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine, pendant 13 semaines. Des rates et des souris $B6C3F_1$ femelles ont reçu respectivement des doses de 0 à 1 000 mg/kg p.c. par jour et de 0 à 6 000 mg/kg p.c. par jour, suivant le même calendrier. D'après les changements du poids corporel, la survie et les résultats des examens cliniques et histopathologiques chez dix animaux de chaque sexe par groupe, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour trois des souches de rats (ACI, August et Marshall) était de 500 mg/kg p.c. par jour; la plus faible dose avec effet nocif observé (PFDENO) était de 1 000 mg/kg p.c. par jour occasionnant une légère diminution du gain pondéral (de 4 à 10 pour cent); aucun autre effet n'a été observé chez ces souches. Chez les rats F344, la DSENO était de 1 000 mg/kg p.c. chez les mâles et de 500 mg/kg p.c. chez les femelles; parmi les autres effets observés à la dose la plus élevée chez les deux espèces (PFDENO de 2 000 mg/kg p.c. par jour chez les mâles, 1 000 mg/kg p.c. chez les femelles), on compte une vasculite pulmonaire ainsi que des lésions rénales variant de minimes à légères (cytomégalie et caryomégalie des cellules tubulaires dans le cortex interne). Chez les souris $B6C3F_1$, la PFDENO s'élevait à 750 mg/kg p.c. par jour (DSENO : 375 mg/kg p.c. par jour); cette dose avait pour effet de raccourcir la survie (chez les deux sexes) et de diminuer le gain pondéral (mâles). Aux doses plus élevées (≥3 000 mg/kg p.c. par jour), on a également observé une calcification hépatique multifocale, une nécrose centro-lobulaire ainsi qu'une cytomégalie et une caryomégalie des cellules épithéliales rénales variant de légère à modérée chez les deux sexes.

On a étudié la toxicité du trichloroéthylène chez des souris albinos non consanguines CD-1 et ICR (140 de chaque sexe par groupe) auxquelles on avait administré 0,1, 1,0, 2,5 ou 5,0 mg/mL dans une solution de 1 pour cent d'Emulphor dans de l'eau potable, pendant quatre ou six mois (équivalant à des doses de 18,4, 216,7, 393 ou 660 mg/kg p.c. par jour).[36,37] Les femelles ayant reçu la dose de 5,0 mg/mL et les mâles ayant reçu les doses de 2,5 et 5,0 mg/mL ont consommé moins d'eau que les animaux témoins. La pathologie macroscopique n'avait rien de remarquable, mais on a observé une diminution du gain pondéral (chez les deux sexes) et une augmentation du poids des reins (chez les mâles) à la dose la plus élevée (5,0 mg/mL). À la dose la plus élevée, on a également observé une protéinurie et une cétonurie élevées (chez les deux sexes), une diminution de la numération érythrocytaire (mâles), une diminution de la numération leucocytaire (mâles), une modification du temps de coagulation (chez les deux sexes) et une diminution du temps de prothrombine (femelles). On a aussi observé à la dose de 2,5 mg/mL, une hypertrophie du foie et une augmentation de la protéinurie et de la cétonurie chez les mâles. Chez les femelles, une inhibition de l'immunité humorale (aux doses de 2,5 et 5,0 mg/mL), de l'immunité à médiation cellulaire et de la colonisation des cellules souches de la moelle osseuse (à toutes les doses) a également été notée. D'après les résultats de cette étude, on considère que la PFDENO est de 2,5 mg/mL, dose à laquelle on note une diminution de la consommation d'eau, une hypertrophie du foie et une augmentation de la protéinurie et de la cétonurie chez les mâles. Des modifications mineures des conditions immunologiques ont également été observées chez les femelles aux doses plus faibles; l'importance de ces changements n'a pas encore été élucidée. On considère que la DSENO est de 1,0 mg/mL, ce qui, d'après les auteurs, correspond à une dose quotidienne de 216,7 mg/kg p.c.[36]

Plusieurs études ont été réalisées au sujet du pouvoir cancérogène du trichloroéthylène chez le rat, la souris et le hamster. Dans le cadre d'une étude réalisée par le National Cancer Institute (NCI) des É.-U. chez des souris $B6C3F_1$ mâles et femelles, on a administré par gavage du trichloroéthylène de qualité technique renfermant 0,09 pour cent d'un stabilisant d'épichlorhydrine (cancérogène pour les animaux) dans de l'huile de maïs, cinq jours par semaine, pendant 78 semaines. Des carcinomes hépatocellulaires liés au traitement ont été observés chez les souris $B6C3F_1$ mâles et femelles à qui l'on avait administré des doses de 1 169 ou 2 339 mg/kg p.c. par jour (mâles) et de 869 ou 1 739 mg/kg p.c. par jour (femelles).[38]

Dans le cadre d'une deuxième étude du NTP, on a administré du trichloroéthylène exempt d'épichlorhydrine à des souris $B6C3F_1$ (0 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour, par gavage, dans de l'huile de maïs, cinq jours par semaine, pendant 103 semaines).[34] On a conclu que le trichloroéthylène (exempt d'épichlorhydrine) était

cancérogène pour les souris $B6C3F_1$, causant une incidence accrue de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles, ainsi que des adénomes hépatocellulaires chez les femelles.

Une incidence accrue de tumeurs des poumons et du foie a été observée chez la souris dans le cadre d'une série de recherches publiées récemment par Maltoni et ses collaborateurs.[39] Une augmentation non significative des hépatomes a été observée chez des souris suisses mâles exposées par inhalation à 0, 100 ou 600 ppm de trichloroéthylène sept heures par jour, cinq jours par semaine pendant huit semaines et observées pendant toute leur vie. Toutefois, à la suite de l'exposition de la même souche à des concentrations analogues pendant 78 semaines, on a noté une augmentation significative des tumeurs pulmonaires (adénomes et adénocarcinomes) aux doses de 300 et 600 ppm et des hépatomes, à la dose de 600 ppm chez les mâles. Chez des souris $B6C3F_1$ exposées à 0, 100, 300 ou 600 ppm de trichloroéthylène pendant 78 semaines (sept heures par jour, cinq jours par semaine), on a mis en évidence une augmentation liée à la dose de tumeurs pulmonaires (adénomes et adénocarcinomes) chez les femelles ainsi qu'une augmentation des hépatomes chez les deux sexes, ces deux effets étant significatifs à la dose la plus élevée (600 ppm).

On a constaté que le trichloroéthylène donnait lieu à des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des lymphomes malins chez les souris NMRI femelles, mais non chez les mâles, après une exposition par inhalation à 100 ou 500 ppm de trichloroéthylène six heures par jour, cinq jours par semaine, pendant 78 semaines.[40] La réduction statistiquement significative de la survie des mâles et des femelles montrait que les degrés d'exposition utilisés étaient toxiques; on considère donc que cette étude est inadéquate pour l'évaluation du pouvoir cancérogène. On n'a pas observé l'induction de carcinomes hépatocellulaires.

Dans une autre étude d'inhalation, des augmentations liées à la dose du nombre de carcinomes hépatocellulaires ont été décelées chez des souris $B6C3F_1$ mâles et femelles exposées à 100, 300 ou 600 ppm de trichloroéthylène (renfermant de l'épichlorhydrine) six heures par jour, cinq jours par semaine pendant 24 mois.[41] Toutefois, cette étude comportait de nombreuses lacunes en ce qui concerne sa conception et ses résultats,[34] notamment des variations importantes des concentrations d'exposition, l'appariement non spécifique du groupe témoin par rapport aux groupes traités, des écarts entre les observations histopathologiques des foies à l'oeil nu et au microscope résultant de mauvaises coupes, ainsi que des erreurs quant au sexe de plusieurs souris.

Une augmentation faible mais significative du nombre d'adénocarcinomes pulmonaires a été observée chez des souris suisses ICR exposées à 150 ou à 450 ppm de trichloroéthylène (renfermant de l'épichlorhydrine) sept heures par jour, cinq jours par semaine pendant 104 semaines.[42]

Des augmentations de l'incidence des tumeurs ont été observées chez diverses souches de souris exposées à du trichloroéthylène, mais il existe peu d'indications convaincantes du pouvoir cancérogène du trichloroéthylène chez le rat. Dans le cadre d'une étude de gavage réalisée par le NCI avec des rats mâles et femelles Osborne-Mendel, les rats traités survivaient peu et les doses de trichloroéthylène se sont révélées toxiques. Aucune différence significative (à $p \leq 0,05$) de l'incidence des tumeurs n'a été décelée entre le groupe témoin et les rats à qui l'on avait administré du trichloroéthylène à raison de 549 ou 1 097 mg/kg p.c. par jour pendant 78 semaines.[38]

Dans le cadre d'une étude réalisée par le NTP, des rats Fischer 344 mâles et femelles ont reçu des dose de trichloroéthylène de 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour, par gavage, dans de l'huile de maïs pendant 103 semaines.[34] Un excès faible, mais statistiquement important d'adénocarcinomes rénaux a été observé chez les mâles traités. Toutefois, les doses étaient supérieures aux concentrations maximales tolérées et les taux de survie étaient nettement inférieurs chez les rats mâles. On a conclu que cette étude ne permettait pas de juger du pouvoir cancérogène du trichloroéthylène pour les rats Fischer 344. Dans des études réalisées par le NTP chez quatre autres souches de rats (ACI, August, Marshall et Osborne-Mendel), on a noté une incidence accrue d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules rénales chez plusieurs souches ainsi qu'une augmentation des tumeurs des cellules interstitielles des testicules dans le cas d'une espèce; ces dosages biologiques ont toutefois été considérés insuffisants pour évaluer le pouvoir cancérogène du trichloroéthylène en raison de la toxicité induite chimiquement, de la survie réduite et des lacunes dans la réalisation de ces études, comme l'ont révélé les vérifications des données.[35]

On a récemment publié les résultats d'une série d'études portant sur le pouvoir cancérogène du trichloroéthylène chez des rats Sprague-Dawley.[30] Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez des rats exposés par inhalation à 0, 100 ou 600 ppm de trichloroéthylène pendant sept heures par jour, cinq jours par semaine, pendant huit semaines et observés pendant toute leur vie. Par contre, dans des études portant sur des administrations plus prolongées, on a noté certains excès, dont la plupart n'étaient pas significatifs. Chez des rats Sprague-Dawley, ayant reçu des doses de trichloroéthylène de 0, 50 ou 250 mg/kg p.c. par jour, par gavage, dans de l'huile d'olive, pendant

52 semaines, on a constaté une augmentation non significative des cas de leucémie chez les mâles. De même, chez des rats de la même souche inhalant 0, 100 300 ou 600 ppm de trichloroéthylène sept heures par jour, cinq jours par semaine pendant 104 semaines, il y avait une augmentation non significative des cas de leucémie chez les deux sexes et une augmentation significative, liée à la dose, des tumeurs bénignes des cellules de Leydig sur les testicules des mâles (6/135, 16/130, 30/130, 31/130, pour 0, 100, 300 ou 600 ppm, respectivement). On a noté également une augmentation non significative des adénocarcinomes du rein chez les mâles du groupe ayant reçu la dose la plus élevée (600 ppm); toutefois, des tumeurs ont seulement été observées aux concentrations qui induisaient des lésions rénales (méganucléocytose tubulaire).

Aucune indication du pouvoir cancérogène du trichloroéthylène n'a été mise en évidence au cours de plusieurs autres dosages biologiques, notamment dans une étude chez des rats Wistar mâles et femelles exposés à 100 ou 500 ppm six heures par jour, cinq jours par semaine, pendant 78 semaines[40] ni dans le cadre d'une recherche portant sur des rats Charles River mâles et femelles exposés à 100, 300 ou 600 ppm six heures par jour, cinq jours par semaine pendant 24 mois.[41] Les résultats étaient aussi négatifs chez des souris suisses mâles et femelles auxquelles on avait administré des doses de 2 400 ou 1 800 mg/kg p.c., respectivement, cinq jours par semaine, pendant 78 semaines[43] ainsi que chez des hamsters de Syrie mâles et femelles exposés à 100 ou 500 ppm de trichloroéthylène six heures par jour, cinq jours par semaine pendant 78 semaines.[40] Cependant, toutes ces études comportaient au moins une limite sur le plan méthodologique et ces données ajoutent peu aux indications que l'on possède déjà au sujet du pouvoir cancérogène du trichloroéthylène.

En résumé, on a constaté des augmentations de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez des souris $B6C3F_1$ mâles et femelles dans deux études de gavage durant lesquelles on a utilisé du trichloroéthylène avec et sans stabilisant d'épichlorhydrine[34,38] et dans une étude d'inhalation qui comportait de sérieuses failles.[41] On a aussi noté des augmentations des tumeurs pulmonaires chez les femelles et des hépatomes chez les deux sexes des souris $B6C3F_1$ exposées par inhalation.[39] Des augmentations du nombre d'adénomes pulmonaires chez les souris suisses ICR femelles[42] et du nombre de lymphomes malins chez les souris femelles NMRI[40] ont été mises en évidence lors d'études d'inhalation; cependant, dans la première étude, le trichloroéthylène renfermait de l'épichlorhydrine et l'on a déterminé que les concentrations d'exposition étaient toxiques dans la deuxième étude. Des augmentations du nombre des tumeurs et des hépatomes pulmonaires ont été observées chez des souris suisses exposées par inhalation.[39] Même si des adénomes et des carcinomes rénaux ont été mis en évidence dans le cadre d'études de gavage effectuées chez plusieurs souches de rats, on a déterminé que ces dosages biologiques comportaient des défauts expérimentaux empêchant l'évaluation du pouvoir cancérogène du trichloroéthylène.[34] Dans tous les autres cas, seules des augmentations non significatives de l'incidence des tumeurs ont été observées chez des rats exposés au trichloroéthylène, sauf en ce qui concerne des tumeurs bénignes des cellules de Leydig apparues sur les testicules des rats Sprague-Dawley mâles, après inhalation.[39]

D'après les données actuelles, le trichloroéthylène de qualité commerciale est un agent mutagène indirect faiblement actif, entraînant des effets dans un certain nombre de systèmes d'essais différents, chez une grande variété d'organismes; les données concernant la mutagénicité potentielle du trichloroéthylène pur ne sont néanmoins pas concluantes.[1] D'après des études réalisées chez la souris, chez trois souches de rats et chez le lapin, l'exposition au trichloroéthylène par inhalation ne serait pas toxique pour le foetus à des concentrations inférieures à celle qui est toxique pour la mère.[1,44-46]

Classification et évaluation

On ne dispose pas de suffisamment de données épidémiologiques pour évaluer le pouvoir cancérogène du trichloroéthylène pour les humains. Des incidences accrues de plusieurs types de tumeurs différentes chez diverses souches de souris ont été observées à la suite de l'ingestion et de l'inhalation de trichloroéthylène (exempt d'épichlorhydrine). Toutefois, ces augmentations ont souvent été observées uniquement aux doses toxiques. Selon certaines indications, il y aurait une incidence accrue de tumeurs chez les rats exposés au trichloroéthylène; cependant, la seule augmentation significative notée jusqu'à présent dans une étude acceptable était un excès de tumeurs bénignes des cellules de Leydig dans les testicules de rats Sprague-Dawley mâles exposés au trichloroéthylène par inhalation. On considère donc que les indications relatives au pouvoir cancérogène du trichloroéthylène chez le rat sont limitées et le composé a donc été classé dans le Groupe IIIB (substances possiblement cancérogènes pour l'homme).

Dans le cas des composés du groupe IIIB, l'apport quotidien acceptable (AQA) s'obtient en divisant une DSENO ou une PFDENO par un facteur d'incertitude qui prend en compte les indications limitées du pouvoir cancérogène. Dans le cas du trichloroéthylène, l'AQA se calcule comme suit :

$$AQA = \frac{217 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{10\,000} = 0{,}0217 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 217 mg/kg p.c. par jour est la DSENO chez l'espèce la plus sensible (souris) déterminée lors de l'étude la plus importante et la plus longue (six mois), l'exposition se faisant par la voie et avec le véhicule les plus appropriés (c.-à-d. l'eau potable);[36] la DSENO pour l'espèce la plus sensible obtenue avec des études d'exposition subchronique du NTP (375 mg/kg p.c. par jour)[34] concorde avec la valeur choisie
- 10 000 est le facteur d'incertitude (multiplié par 10 pour la variation interspécifique; multiplié par 10 pour la variation intraspécifique; multiplié par 10 pour l'étude de l'exposition subchronique; multiplié par 10 pour l'indication limitée du pouvoir cancérogène).

Justification

Comme le trichloroéthylène est classé dans le groupe IIIB, la concentration maximale acceptable (CMA) est calculée à partir de l'AQA comme suit :

$$CMA = \frac{0{,}0217 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0{,}05}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}05 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,0217 mg/kg p.c. par jour est l'AQA, tel que calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,05 est la proportion de l'apport de trichloroéthylène total que l'on considère ingérée dans l'eau potable (voir la section intitulée «Exposition»)
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for trichloroethylene. Rapport de l'EPA nº 600/8-82/006F, juillet (1985).

2. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 5. 3e édition. John Wiley & Sons, New York, NY (1979).

3. Corpus Information Services. CPI product profiles. Don Mills (Ontario), juillet (1984).

4. Organisation mondiale de la santé. Trichloroethylene. Environmental Health Criteria 50, Genève (1985).

5. Mann Testing Laboratories Ltd. GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water, Phase II. Rapport présenté à la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, juillet (1983).

6. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1370 (1982).

7. Environnement Canada. Toxic organic data summary. Division de la mesure de la pollution, Service de la protection de l'environnement, Ottawa, février (1986).

8. McConnell, G., Ferguson, D.M. et Pearson, C.R. Chlorinated hydrocarbons in the environment. Endeavour, 34: 13 (1975).

9. Bauer, U. Human exposure to environmental chemicals—investigations on volatile organic halogenated compounds in water, air, food and human tissues. III. Communication: results of investigations. Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infectionskr. Hyg., Abt. 1, Orig., Reihe B, 174: 200 (1981).

10. Morse, M. Environmental sources of trichloroethylene exposure: source contribution factors. Rapport EPA-560/11-80-009, U.S. Environmental Protection Agency, mai (1980).

11. Otson, R. et Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

12. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

13. Monster, A.C., Boersma, G. et Duba, W.C. Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers: influence of workload and exposure concentration. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 38: 87 (1976).

14. Whithey, J.R., Collins, B.T. et Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

15. Bartonicek, V. Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. Br. J. Ind. Med., 19: 134 (1962).

16. Helliwell, P.J. et Hutton, A.J. Trichloroethylene anesthesia. I Distribution in the fetal and maternal circulation of pregnant sheep and goats. Anaesthesia, 5: 4 (1950).

17. Dekant, W., Metzler, M. et Henschler, D. Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice and humans. Biochem. Pharmacol., 33: 2021 (1984).

18. Muller, G., Spassovski, M. et Henschler, D. Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. Arch. Toxicol., 32: 283 (1974).

19. Dekant, W. et Henschler, D. New pathways of trichloroethylene metabolism. Dev. Toxicol. Environ. Sci., 11: 399 (1983).

20. Hathway, D.E. Consideration of the evidence for mechanisms of 1,1,2-trichloroethylene metabolism including new identification of its dichloroacetic acid and trichloroacetic acid metabolites in mice. Cancer Lett., 8: 263 (1980).

21. Green, T. et Prout, M.S. Species differences in response to trichloroethylene. II. Biotransformation in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 79: 401 (1985).

22. James, W.R.L. Fatal addiction to trichloroethylene. Br. J. Ind. Med., 20: 47 (1963).

23. Secchi, G.C., Chiappino, G., Lotto, A. et Zurlo, N. Composizione chimica attuale delle trieline commerciali e loro effetti epatotossici. Studio clinico ed enzimologico. [Actual chemical composition of commercial trilene and their hepatotoxic effects: clinical enzymologic study.] Med. Lav., 59: 486 (1968).

24. Axelson, O., Anderson, K., Hogstedt, C., Holmberg, B., Molina, G. et de Verdier, A. A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. J. Occup. Med., 20: 194 (1978).

25. Tola, S., Vilhuner, R., Jaruinen, E. et Korkale, M.L. A cohort study on workers exposed to trichloroethylene. J. Occup. Med., 22: 737 (1980).

26. Malek, B. Kremarova, B. et Rodova, O. An epidemiological study of hepatic tumor incidence in subjects working with trichloroethylene. II. Negative result of retrospective investigations in dry-cleaners. Prakt. Lek., 31: 124 (1979).

27. Hardell, L., Eriksson, M., Lenner, P. et Lundgren, E. Malignant lymphomas and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. Br. J. Cancer, 43: 169 (1981).

28. Paddle, G.M. Incidence of liver cancer and trichloroethylene manufacture: joint study by industry and a cancer registry. Br. Med. J., 286: 846 (1983).

29. Gu, Z.W., Sele, B., Jalbert, P., Vincent, M., Marka, C., Charma, D. et Faure, J. Induction d'échanges entre les chromatides soeurs (SCE) par le trichloroéthylène et ses métabolites. Toxicol. Eur. Res., 3: 63 (1981), cité au renvoi 1.

30. Konietzko, H.W., Haberlandt, W., Heilbronner, H., Reill, G. et Weichardt, H. Cytogenetische Untersuchungen an Trichlorathylen-Arbeitern. [Chromosome studies on trichloroethylene workers.] Arch. Toxicol., 40: 201 (1978).

31. Stott, W.T., Quast, J.F. et Watanabe, P.G. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 137 (1982).

32. Kjellstrand, P., Holmquist, B., Mandahl, N. et Bjerkemo, M. Effects of continuous trichloroethylene inhalation on different strains of mice. Acta Pharmacol. Toxicol., 53: 369 (1983).

33. Kjellstrand, P., Holmquist, B., Alm, P., Kanje, M., Romare, S., Jonsson, I., Mansson, L. et Bjerkemo, M. Trichloroethylene: further studies of the effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. Acta Pharmacol. Toxicol., 53: 375 (1983).

34. U.S. National Toxicology Program. Technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. Publication NIH n° 83-1979, NTP TR 243 (1983).

35. U.S. National Toxicology Program. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel). Publication NIH n° 86-2529, NTP TR 273 (1986).

36. Tucker, A.N., Sanders, V.M., Barnes, D.W., Bradshaw, T.J., White, K.L., Sain, L.E., Borzelleca, J.F. et Munson, A.E. Toxicology of trichloroethylene in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 351 (1982).

37. Sanders, V.M., Tucker, A.N., White, K.L., Jr., Kauffman, B.M., Hallett, P., Carchman, R.A., Borzelleca, J.F. et Munson, A.E. Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to trichloroethylene in drinking water. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 358 (1982).

38. National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. CAS No. 79-01-6. Rapport n° NCI-CG-TR-2 (1976).

39. Maltoni, C., Lefemine, G. et Cotti, G. Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. Dans : Archives of research on industrial carcinogenesis. Vol. 5. C. Maltoni et M.A. Mehlman (dir. de publ.). Princeton Scientific Publishing Co., Princeton, NJ (1986).

40. Henschler, D., Romen, W., Elsasser, H.M., Reichert, D., Eder, E. et Radwan, Z. Carcinogenicity study of trichloroethylene by long-term inhalation in the animal species. Arch. Toxicol., 43: 237 (1980).

41. Bell, Z.G., Olson, K.J. et Benya, T.J. Final report of audit findings of the Manufacturing Chemists Association (MCA): administered trichloroethylene (TCE) chronic inhalation study at Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Decatur, IL. Rapport non publié (1978), cité au renvoi 33.

42. Fukuda, K., Takemoto, K. et Tsurata, H. Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. Ind. Health, 21: 243 (1983).

43. Henschler, D., Elsasser, H., Romen, W. et Eder, E. Carcinogenicity study of trichloroethylene, with and without epoxide stabilizers, in mice. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 104: 149 (1984).

44. Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. et Gehring, P.J. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methylchlozoform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 32: 84 (1975).

45. Leong, B.K.J., Schwetz, B.A. et Gehring, P.J. Embryo- and fetotoxicity of inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methylchloroform, and methylene chloride in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 33: 136 (1975).

46. Dorfmueller, M.A., Henne, S.P., York, R.G., Bornschein, R.L. et Manson, J.M. Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. Toxicology, 14: 153 (1979).